原 著

周期性方向交代性眼振を認めた2症例

福田洋一郎・高橋 克昌・豊田 実・古屋 信彦

Two Cases of Periodic Alternating Nystagmus

Yoichiro Fukuda, Katsumasa Takahashi, Minoru Toyoda, Nobuhiko Furuya

*Department of Otolaryngology-Head and Neck Surgery, Gunma University
Graduate School of Medicine*

Periodic alternating nystagmus (PAN) is defined as abnormal horizontal eye movements whose directions periodically alternate. It is an unusual finding, except in congenital nystagmus, but has manifested in various disorders. Despite the many reports about PAN, the length of the cycles has not been discussed. In this paper, we report two cases of PAN, and demonstrate that there are two types of PAN which are defined by the length of cycle. One type is symmetric, the length of the cycle toward the right and/or left is regular, and the other is asymmetric, the cycle is irregular and the direction changes at random.

Case 1 was a 38-year-old man with spinocerebellar ataxia 6 (SCA6) showing symmetric PAN. Brain MRI showed atrophy of the cerebellum. He suffered from oscillopsia and his cerebellar disequilibrium was severe. Case 2 was a 21-year-old man with congenital nystagmus showing asymmetric PAN. Because he was negative for CNS lesions, and specific nystagmus of pendular-jerking type was seen, his disease was diagnosed as congenital nystagmus. The direction and cycle of PAN was irregular. The diseases and mechanism of PAN in these two patients may differ. PAN caused by central nervous disorders is strictly symmetric, while others are asymmetric.

Key words: periodic alternating nystagmus, PAN, spinocerebellar ataxia, congenital nystagmus

はじめに

周期性方向交代性眼振 (periodic alternating nystagmus; PAN) は、自発性眼球運動の方向が周期的に変化するものと解されている。多くは先天性眼振症例において報告されているが、神経梅毒などの感染症、後頭蓋窩の腫瘍・くも膜嚢胞、脊髓小脳変性症、白子症、Arnold-Chiari 奇形などの後頭蓋窩病変にも随伴すると考えられている^{1)~5)}。

PAN の原因疾患は多岐にわたり、その障害部位と発生機序については諸説あり、いまだ解明されていない。

我々は、PAN を呈する2症例について Video-oculography (VOG) による前庭機能評価を行った。1例は周期が完全に規則的なPANで中枢病変によるもの、もう1例は周期が不規則なPANで先天性眼振の症例であった。

PAN の報告例は散見されるが、我々が渉猟し得た限りでは、周期に関して検討された文献は

Shallo-Hoffmann ら⁶⁾ の一報告のみであった。
PAN の定義は曖昧であり報告者によって異なるが、自発性眼球運動の方向が周期的に変化するものを統べている。先天性眼振症例に伴う PAN では、Gradstein ら⁷⁾ の述べているように周期は不規則であり、我々が経験した、中枢障害に伴う規則的に周期が変化する PAN とは異なるものであると考えられた。PAN の発現機序とその周期について文献的考察を加えて検討する。

症例 1

患者：38歳男性

主訴：動揺視

現病歴：1995年頃より数十秒間の動揺視を自覚していたが、すぐに回復するため放置していた。1996年頃より動揺視の出現頻度が増加し、持続も数分に延長した。歩行時のふらつき感も徐々に進行し、階段の昇降が困難になったため、近医総合病院を受診した。MRI にて小脳の萎縮を指摘され（図 1）、脊髄小脳変性症（spinocerebellar degeneration; SCD）の疑いにて、1997年 7 月 16 日当院神経内科を受診。遺伝子解析を行い遺伝性 SCD である脊髄小脳失調症 6 型（spinocerebellar ataxia 6; SCA6）と診断された。内科にて注視眼振を指摘されたため、同年 7 月 22 日眼振の精査目的に当科を紹介され受診した。

現症：注視下において、規則的な周期で方向が交代する PAN を認めた（図 2, 3）。図 2 下段の眼球運動緩徐相速度にて、はじめは右向きのゆっくりとした眼振が徐々に速度を増して 30 度/秒程度に至り、その後は速度を減じてやがて停止した。

図 1 症例 1 の MRI (T1 強調画像)

小脳の著明な萎縮を認めるも、脳幹、大脳半球には萎縮を認めなかった。

さらには眼振の方向を左向きに変え、やはり右向きと同様、30 度/秒程度の最大速度を超えた後は徐々に速度を減じ、やがて止まり、再び右向きの眼振に変化し、眼振の周期が規則正しいことが分かる。図 3 は眼振の方向交代時の拡大であるが、右向きの眼振が一旦停止し、左向きに眼振の方向が交代している。PAN は眼位の影響を受け、左右注視方向の眼振の持続時間が延長する傾向を認めた。また、非注視下にて眼振は減弱し、頭位眼振、頭位変換眼振は認められなかった。

経過：2002年、初診より 5 年経過し、徐々に動揺視、体幹失調が進行した。PAN は頻度、持続時間ともに増加し、注視下のみならず非注視下

図 2 症例 1 の自発眼球運動記録

上段：水平方向の眼振記録、下段：上段の緩徐相速度記録で、縦軸は、上段が眼位（度）、下段が緩徐相速度（度/秒）を表す。横軸は経過時間で、左端から右端まで 5 分間を表している。下段の眼球運動緩徐相速度にて、規則正しいサインカーブを描いて眼振の方向が変化するの分かる。

図3 症例1の自発眼球運動の拡大
水平方向の眼位（度）を表す。右向き眼振が停止し、左向き眼振に変化した。

図4 症例1の視性誘発眼球運動検査
a：Eye tracking test：水平方向の眼位記録を表す。右向きの眼振がのっているが、円滑な視標は十分追えていた。PANの周期によっては左向き眼振がのることもあった。
b：二点交互注視検査：水平方向の眼位記録を表す。右向き眼振がのっている。視標を追えているが、最大眼球運動速度や dysmetria の評価は自発眼振のため難しい。
淡いラインはそれぞれの検査における視標の動きを表す。

(暗所開眼)にても出現した(右向き115秒, 左向き95秒)。視標追跡検査の2点交互検査, Eye tracking testはPANのため判別不能(図4)であった。視運動性眼振検査(OKN)は各15, 30, 45度/秒で視覚刺激したが, PANを打ち消すほどの眼振は誘発されず, 解発不良と判断した(Data not shown)。温度刺激検査では両耳とも自覚的にはめまい感が生じたが, 眼振波形はPANのため

判別不能であった。
PANに効果があると報告⁷⁾されているGABA誘導体(baclofen 30mg/day)の内服にて, 自覚的に動揺視は改善したが, PAN自体には変化を認めなかった。

症例2
患者：21歳男性
主訴：めまい感

図5 症例2の注視眼振記録
a：右方20度注視で右向き眼振が認められた。
b：左方20度注視で左向き眼振が認められた。

図6 症例2の自発眼球運動記録

上段：水平方向の眼振記録，下段：上段の緩徐相速度記録で，縦軸は，上段が眼位（度），下段が緩徐相速度（度／秒）を表す。横軸は経過時間で，左端から右端まで5分間を表している。

現病歴：幼少時から注視時に対象物が揺れる感じがしていたが，近医眼科にて異常なしと言われたため放置していた。視力は左右とも1.0，精神・運動発達は正常であった。21歳から徐々にめまい感が出現し，近医耳鼻咽喉科を受診。眼振の精査目的に2001年12月12日当科を紹介受診した。

現症：注視下にて左右注視方向性眼振を認めた（図5）。右方20度注視では，振幅が大きく頻度も多い右向き眼振が認められたが，眼位を正中に戻すと一旦眼振は停止し，やがて弱い左向き眼振が始まり，徐々に左向き眼振の振幅が大きくなっていった。左方20度注視では，振幅小さく頻度も少ない左向き眼振が認められたが，眼位を正中に戻すと眼振の振幅と頻度は減じた。非注視下（暗所開眼）ではPANが出現した。持続時間は30秒か

ら90秒程度とばらつきが多く，左右方向の眼振の持続時間が変化し，方向が交代する周期は不規則であった（図6）。図6下段の眼球運動緩徐相速度にて，右向きの眼振が徐々に速度を減じてやがて停止し，今度は左向きに眼振の方向を変えた。左向きの眼振も最大速度を超えた後は徐々に速度を減じ，やがて止まり，再び右方向の眼振が始まった。症例1に比べて眼振の振幅が大きいが，周期は不規則で，検査毎にその持続時間は異なった。右向きの眼振の持続時間が長く，左向きは短い傾向にあった。尚，異常眼球運動に伴う頭位異常や，face turnの所見は認められなかった。

経過：画像診断にて中枢病変が否定され，神経学的所見も認められなかった。OKN（図7）にて錯倒現象が認められ，眼振波形の形状が衝動振

図7 症例2の視運動性眼振

最上段は，左向き15度／秒の視標の動きから記録された右 OKN であるが，記録波形は左向き眼振を呈している。以下，右，左と交互に視標刺激の方向を変えつつ，30度／秒，45度／秒と刺激速度を上げて記録しており，いずれも左 OKN では右向き眼振，右では左と錯倒現象が認められる。

図8 症例2の自発眼振記録拡大

自発眼振を拡大表示してみると、前庭眼振とは異なり、振子様の成分が含まれた衝動振子型であった。

子型であること（図8）より、先天性眼振の診断となった。図7最上段は、左向き15度/秒の視標の動きから記録された右 OKN であるが、記録波形は左向き眼振を呈している。以下、右、左と交互に視標刺激の方向を変えつつ、30度/秒、45度/秒と刺激速度を上げて記録しており、いずれも左 OKN では右向き眼振、右では左と錯倒現象が認められる。図8は自発眼振の拡大で、前庭眼振とは異なり、振子様の成分が含まれた衝動振子型の眼振であった。患者は先天性眼振の診断とともに、起立性調節障害の診断基準を満たし、自律神経改善薬の投与で症状は軽快した。

考 察

SCA6 において PAN を呈した報告は、我々が渉猟し得た限り2例⁵⁾⁸⁾のみであり、稀な病態であると思われる。しかし、他の SCD に比べ、SCA6 では注視眼振、頭位眼振をはじめとして様々な眼振を呈することが報告されている⁹⁾。症例1でも、当科診察時においては PAN のみ呈していたが、前医内科の診察時には注視眼振を呈していたと記載されている。SCA6 はめまいの訴えや注視眼振の頻度が多く、72%の症例で初診時にめまいを自覚するため、耳鼻咽喉科医が診察する機会が比較的多いと思われる⁹⁾¹⁰⁾。本症例では既に遺伝子解析で確定診断がついており、多彩な眼振所見から、診断に苦慮しなかったが、眼振所見や神経学的所見のみでは診断は不能である。以前は Holmes 型 SCD と言われていた疾患群が細分化され、原因遺伝子が発見された順に番号が付与されている¹¹⁾。SCA6 は第19染色体短腕 19p13 に位置する α_1A 電位依存性 Ca チャンネルサブユニット (CACNL1A4) 遺伝子3'側翻訳領域内の CAG リピートの異常伸長により発症することが明らかになり、今では遺伝子診断が不可欠である¹²⁾¹³⁾。

SCA6 の特徴として、神経放射線学的には小脳、

特に虫部の萎縮が見られるが、脳幹は保たれる傾向にあり¹⁰⁾、神経病理学的には小脳皮質、特に虫部上葉に強い Purkinje 細胞脱落が認められるものの、前庭神経核は保たれる。動物実験で小脳小節と虫部垂の破壊によって PAN が生じたとの報告があり^{8)14)~16)}、ヒトに置き換えて考えると小脳虫部が強く障害される SCA6 において PAN が生じうると推察される。小脳からの抑制が外れたために、前庭神経核による眼球制御が強まり、自発眼球運動が生じ、ひいては PAN となったと推測される。また、本症例において初期に認められた注視眼振は、小脳皮質と前庭神経核との連結が障害されることにより発症すると推測されているが、その遠心路、求心路ともに小脳側は虫部垂に終始しており、Purkinje 細胞と連結していることも上記の考えに合致する¹⁵⁾¹⁷⁾。

既報告症例においては、特異的に小脳虫部が障害されている記載はなかったので、PAN の原因をすべて小脳虫部に帰することはできない。しかし、眼球制御に関する上位中枢の抑制が外れることで PAN が発生する説は、本症例では周期が極めて規則的であり、前庭誘発、視性誘発の各眼球運動検査でも、その周期の変調が全く見られなかった事実を裏付けると考えている。

対して、先天性眼振である症例2において認められた PAN では、眼振方向の交代する周期は不規則であり、かつ眼振の方向は左右への眼球運動を契機に変化した。先天性眼振の9%が PAN であり、そのうち72%の症例で周期は不規則で、頭位や左右注視で眼振持続時間に変化が見られる⁷⁾。先天性眼振の機序として、脳幹小脳の眼球運動系の障害により、視標を眼底の中心窩 (fovea) に保持しようとする機能 (foveation) が障害され、網膜に結像する視入力系の誤差よりも、視運動系の眼球移位が大きい (high gain instability) ために、眼振が生じると推測されている¹⁸⁾。本症例に

おいては、当初は中枢障害を疑ったが、眼振波形の拡大で衝動振子型であること、視運動性眼振で錯倒現象が見られたことから、先天性眼振の診断に至った。注視下では左右注視方向性の自発眼振で、PANは非注視下のみで認められたことが特徴的であるが、先天性眼振で同様な症例も報告されている¹⁹⁾。PANが生じた機序として、他の先天性眼振に比べて、foveationの機能障害がより高度で、注視下では、過度の側方視によって注視方向に急速相をもつ衝動振子型の先天性眼振が生じ、非注視下においては、high gain instabilityのために不安定になった眼球保持機能が、僅かな眼位の変化で方向交代性の眼球運動を生じていると考えている。赤外線 CCD カメラで、非注視下に眼球運動を観察していると、暗闇の中でも自発的にあるいは偶然、眼位を動かした直後に眼振の方向が変化していた。

以上より、SCA6に伴うPANと先天性眼振に伴うPANとは、前者が周期や眼振方向が規則的で後者は不規則であることから、疾患の原因機序とあわせ考えて、同じPANでありながら異なるものであると考えられた。PANは自発性眼球運動の方向が周期的に変化するものと解され一括にされているのが現状であり、その周期の規則性について言及した報告は少ない。その理由として、電気眼振図(ENG)による眼球運動記録では、眼振の方向を拡大してみようとすると紙送り速度を減速しなくてはならないが、全体像としての一方向の眼振の持続時間は数ページにわたる記録に埋もれてしまっていて確認しにくいと思われる。今回、我々はVOGによってデジタル記録をしたため、PANの周期の規則性に気がついた。VOGは記録後のスケール変更が容易であり、時間軸を長く取ることで、長い周期にわたる左右各方向への眼振持続時間を測定することができた。また逆に症例2では、時間軸を短くし、眼振波形自体を拡大することにより、その形状が衝動振子型であることを見出し、先天性眼振の診断に至った。

前記の考察では、中枢変性疾患に伴うPANの周期は規則的であり、先天性眼振に伴うものは不規則に周期が変化すると推論した。先天性眼振のPANは眼位によって方向が変化し、たまたま向いた方向へ自発眼球運動が始まることから、周期性という言葉の使用は不適切と思われる。既報告

例では言及されていないが、多くの先天性眼振症例で、不規則な周期は数秒から数分と幅があり²⁰⁾、偶然の眼位によって方向が交代したのではないかと推測される。今後症例が重ねられ、さらに十分な検討が必要ではあるが、PANには周期が規則的なものと不規則なものとの2種類があり、厳密に区別する必要があると思われる。

まとめ

1. 2例の異なる原因疾患に随伴するPANの前庭機能評価を行った。
2. SCA6に随伴するPANの周期は規則的であり、先天性眼振に随伴するPANは不規則に周期が変化した。
3. PANは自発性眼球運動の方向が周期的に変化するものとして一括に理解されているが、実際にはその周期は規則的なものと不規則に変化するものがあり、両者には厳密に区別すべき2つの異なる病態が存在すると考えられた。

文 献

- 1) Jacobson DM, Corbett JJ: Nystagmus. *Semin Ophthalmol* 2: 183-208, 1987
- 2) 榊原隆次, 平山恵造, 高谷美成, 他: 家族性先天性小脳性運動失調症にみられた周期性方向交代性眼振. *臨神経* 33: 1-7, 1993
- 3) Aradi RV, Pascol E: Periodic alternating nystagmus in humans with albinism. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 35: 4080-4086, 1994
- 4) Korres S, Balatsouras DG, Zournas C, et al: Periodic alternating nystagmus associated with Arnold-Chiari malformation. *J Laryngol Otol* 115: 1001-1004, 2001
- 5) Hashimoto T, Sasaki O, Yoshida K, et al: Periodic alternating nystagmus and rebound nystagmus in spinocerebellar ataxia type 6. *Mov Disord* 18: 1201-1204, 2003
- 6) Shallo-Hoffmann J, Faldon M, Tusa RJ: The incidence and waveform characteristics of periodic alternating nystagmus in congenital nystagmus. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 40: 2546-2553, 1999
- 7) Gradstein L, Reinecke RD, Wizov SS, et al: Congenital periodic alternating nystagmus. *Diagnosis and Management. Ophthalmology* 104: 918-929, 1997

- 8) 矢部一郎, 佐々木秀直, 山下 功, 他: 周期性方向交代性眼振をまとめた spinocerebellar ataxia type 6 の 1 例. 臨 神 経 38: 512-515, 1998
- 9) 矢部一郎, 佐々木秀直, 山下 功, 他: Spinocerebellar ataxia type 6 (SCA6) の初期症状ならびに神経症候の推移に関する検討. 臨 神 経 38: 489-494, 1998
- 10) 水澤英洋: 中枢変性疾患. 野村恭也, 小松崎篤, 本庄巖編. CLIENT21. 443-453頁, 中山書店, 東京, 1999
- 11) 内海裕也, 増田眞之, 赫 寛雄: 脊髄小脳変性症. JOHNS 19: 943-948, 2003
- 12) Zhuchenko O, Bailey J, Bonnen P, et al: Autosomal dominant cerebellar ataxia (SCA6) associated with small polyglutamine expansions in the α_{1A} -voltage-dependent calcium channel. Nat Genet 15: 62-69, 1997
- 13) Sasaki H, Kojima H, Yabe I, et al: Neuropathological and molecular studies of spinocerebellar ataxia type 6 (SCA6). Acta Neuropathol 95: 199-204, 1998
- 14) Leigh RJ, Averbuch-Heller L, Tomsak RL, et al: Treatment of abnormal eye movements that impair vision: strategies based on current concepts of physiology and pharmacology. Ann Neurol 36: 129-141, 1994
- 15) Waespe W, Cohen B, Raphan T: Dynamic modification of the vestibulo-ocular reflex by the nodulus and uvula. Science 228: 199-202, 1985
- 16) Wearne S, Raphan T, Cohen B: Control of spatial orientation of the angular vestibuloocular reflex by the nodulus and uvula. J Neurophysiol 79: 2690-2715, 1998
- 17) Voogd J, Feirabend HKP, Schoen JHR: Cerebellum and precerebellar nuclei. In the Human nervous, ed by Paxinos G. pp 321-386, Academic Press, San Diego, 1990
- 18) 高橋克昌, 古屋信彦: 先天性眼振の人は何故めまいもせず物もしっかり見えるのか. Clin Neurosci 20: 1435, 2002
- 19) 朴沢二郎, 佐藤和子, 浅野有喜, 他: 交代性眼振 3 症例. 耳 喉 36: 631-635, 1964
- 20) Shallo-Hoffmann J, Riordan-Eva P: Recognizing periodic alternating nystagmus. Strabismus 9: 203-215, 2001

原稿到着: 平成15年11月17日

別刷請求先: 福田洋一郎

〒371-8511 群馬県前橋市昭和町3-39-15

群馬大学大学院医学系研究科聴平衡覚外科学